

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRIAXIS, suspensión inyectable en jeringa precargada.

Vacuna de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) (adsorbida, contenido de antígenos reducido)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Toxoide diftérico	No menos de 2 UI* (2 Lf)
Toxoide tetánico	No menos de 20 UI* (5 Lf)
Antígenos de pertussis	
Toxoide pertussis	2,5 microgramos
Hemaglutinina filamentosa	5 microgramos
Pertactina	3 microgramos
Fimbrias tipos 2 y 3	5 microgramos
Adsorbido en fosfato de aluminio	1,5 mg (0,33 mg de Al ³⁺)

* Como límite de confianza inferior ($p = 0,95$) de actividad medida según la prueba descrita en la Farmacopea Europea.

Esta vacuna puede contener trazas de formaldehído y glutaraldehído que se utilizan durante el proceso de fabricación (ver secciones 4.3 y 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.

Triaxis tiene el aspecto de una suspensión blanca turbia.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Triaxis (Tdap) está indicado para:

La inmunización activa frente al tétanos, difteria y tos ferina en personas a partir de 4 años de edad como dosis de recuerdo tras la inmunización primaria.

La protección pasiva frente a pertussis (tos ferina) en la infancia mas temprana después de la inmunización materna durante el embarazo (ver secciones 4.2, 4.6 y 5.1).

Triaxis se debe utilizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se recomienda una única inyección de una dosis (0,5 ml), en todos los grupos de edad indicados.

Triaxis se puede administrar en adolescentes y adultos con esquema de vacunación incompleto o desconocido frente a difteria o tétanos como parte del esquema de vacunación para proteger frente a la tos ferina y, en la mayoría de los casos, también frente al tétanos y la difteria. Se puede administrar una dosis adicional de una vacuna que contenga difteria y tétanos (dT) un mes después, seguida de una tercera dosis de una vacuna que contenga difteria o dT 6 meses después de la primera dosis para optimizar la protección contra la enfermedad (ver sección 5.1). El número de dosis y el esquema de dosis se debe establecer de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Triaxis se puede utilizar como vacunación de recuerdo para reforzar la inmunidad frente a la difteria, tétanos y pertussis en intervalos de 5 a 10 años (ver sección 5.1).

Triaxis se puede utilizar en el tratamiento de lesiones con riesgo de enfermedad del tétanos con o sin la administración concomitante de inmunoglobulina antitetánica de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Triaxis se puede administrar a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre para proporcionar protección pasiva en los recién nacidos frente a pertussis (ver secciones 4.1, 4.6 y 5.1).

Forma de administración

Se debe administrar una única inyección de una dosis (0,5 ml) de Triaxis por vía intramuscular.

El lugar de inyección recomendado es el músculo deltoides.

Triaxis no se debe administrar en la región glútea; no se deben utilizar las vías subcutánea e intradérmica (en casos excepcionales pueden considerarse la vía subcutánea; consulte la sección 4.4).

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones sobre la manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Triaxis no se debe administrar a personas con hipersensibilidad conocida

- a vacunas de difteria, tétanos o pertussis.
- a cualquier otro componente de la vacuna (ver sección 6.1).
- a cualquier componente residual de la fabricación (formaldehído y glutaraldehído) que se pueden presentar en cantidades traza imperceptibles.

Triaxis no debe administrarse a personas que han sufrido una encefalopatía de origen desconocido dentro de los 7 días posteriores a una inmunización previa con una vacuna frente a pertussis.

Como ocurre con otras vacunas, la administración de Triaxis debe posponerse en personas que sufren una enfermedad aguda febril grave. La presencia de una infección leve no se considera una contraindicación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Triaxis no debe utilizarse para la inmunización primaria.

En cuanto al intervalo entre una dosis de recuerdo de Triaxis y las dosis de recuerdo anteriores de vacunas de difteria y/o tétanos, deben seguirse en general, las recomendaciones oficiales. Los datos clínicos demostraron que no había una diferencia clínica relevante en las tasas de reacciones adversas asociadas con la administración de una vacuna de recuerdo de tétanos, difteria y pertussis tras 4 semanas, en comparación con al menos 5 años, de la administración previa de una vacuna de tétanos y difteria.

Antes de la inmunización

La vacunación debe estar precedida por una revisión de los antecedentes médicos personales (en particular, de vacunaciones previas y de posibles acontecimientos adversos). En personas con antecedentes de reacciones graves en las 48 horas siguientes a la inyección con una vacuna de composición similar, es necesario considerar detenidamente la administración de la vacuna Triaxis.

Como con todas las vacunas inyectables, deberá estar disponible de manera inmediata, el tratamiento médico y la supervisión adecuados, para el caso de que sucediera una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna.

Si se ha producido el síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas tras la administración de una vacuna previa que contenía toxoide tetánico, la decisión de administrar cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico, incluyendo Triaxis, debe basarse en una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales.

Triaxis no debe administrarse a personas que tengan un trastorno neurológico progresivo, epilepsia incontrolada o encefalopatía progresiva hasta que se haya establecido una pauta de tratamiento y la enfermedad se haya estabilizado.

La inmunogenicidad de la vacuna podría verse reducida debido a una inmunodeficiencia o a un tratamiento inmunosupresor. Si es factible, se recomienda posponer la vacunación hasta el final de dicha enfermedad o tratamiento. Sin embargo, se recomienda la vacunación de personas infectadas por el virus del VIH o de personas con inmunodeficiencia crónica (como p.e SIDA), aun cuando la respuesta de anticuerpos podría ser limitada.

Precauciones de empleo

No administrar por inyección intravascular o intradérmica.

Las inyecciones intramusculares deben administrarse con cuidado a pacientes que sigan un tratamiento anticoagulante o que sufran trastornos de coagulación debido al riesgo de hemorragia.

En estas situaciones se puede considerar la administración de Triaxis mediante inyección subcutánea profunda, aunque existe el riesgo de que aumenten las reacciones locales.

Después, o incluso antes, de la administración de vacunas inyectables, incluida Triaxis, se puede producir, síncope (pérdida de conocimiento). Se deben establecer procedimientos para prevenir lesiones por caídas y controlar pérdidas de conocimiento.

Puede producir reacciones alérgicas graves, en individuos alérgicos al látex, porque contiene un derivado de látex de caucho natural (goma de látex) en el tapón blando en el extremo de la jeringa precargada (1,5 ml) (ver sección 6.5).

Otras consideraciones

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con Triaxis no proteja al 100% de los individuos susceptibles.

Se puede producir un nódulo persistente en el lugar de inyección con todas las vacunas adsorbidas, especialmente si se administran en las capas superficiales del tejido subcutáneo.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En base a los resultados de los ensayos clínicos de uso concomitante, Triaxis puede administrarse de forma concomitante con alguna de las siguientes vacunas: la vacuna frente a la gripe inactivada, la vacuna frente a la Hepatitis B, la vacuna frente a la poliomielitis inactivada u oral y la vacuna recombinante frente al virus del Papiloma Humano (ver sección 4.8) de acuerdo a las recomendaciones locales.

Se deben usar extremidades distintas para la administración concomitante de vacunas inyectables. No se han realizado estudios de interacción con otras vacunas, productos biológicos o medicamentos. Sin embargo, de acuerdo con las recomendaciones aceptadas de inmunización, debido a que Triaxis es un producto inactivado, puede administrarse de forma concomitante con otras vacunas o inmunoglobulinas en un lugar de inyección distinto.

En el caso de terapia inmunosupresora, consulte la sección 4.4.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Triaxis se puede utilizar durante el segundo o tercer trimestre de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver sección 4.2).

Los datos de seguridad de 4 ensayos controlados aleatorizados (310 embarazos), 1 estudio observacionales prospectivos (546 embarazos), 5 estudios observacionales retrospectivos (124.810 embarazos), así como los datos de vigilancia pasiva de las mujeres que recibieron Triaxis o Repevax (Tdap-IPV; que contienen las mismas cantidades de antígenos del tétanos, la difteria y la tos ferina que Triaxis) durante el segundo y tercer trimestre, no han mostrado ningún efecto adverso relacionado con la vacuna durante el embarazo o

con el feto/recien nacido. Como con otras vacunas inactivadas, no se espera que la vacunación con Triaxis durante cualquier trimestre del embarazo pueda dañar al feto.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo posnatal.

Para obtener información sobre las respuestas inmunitarias a la vacunación durante el embarazo y su eficacia en la prevención de la tos ferina en los niños, véase la sección 5.1.

Lactancia

Se desconoce si los principios activos incluidos en Triaxis se excretan en la leche humana pero se ha detectado una transferencia de los anticuerpos frente a antígenos de la vacuna a las crías lactantes de conejos. Dos estudios de desarrollo en animales realizados en conejos no han mostrado ningún efecto nocivo de los anticuerpos maternos inducidos por la vacuna en el desarrollo posnatal de las crías.

Sin embargo, no se ha estudiado el efecto en niños menores de un año que se alimentan de leche materna, de la administración de Triaxis a sus madres. Debido a que Triaxis es una vacuna inactivada, cualquier riesgo para el lactante es poco probable. Los beneficios y riesgos de la vacunación deben evaluarse antes de tomar la decisión de inmunizar a una mujer en periodo de lactancia.

Fertilidad

Triaxis no se ha evaluado en estudios de fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. La influencia de Triaxis sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Durante los ensayos clínicos, se administró Triaxis a un total de 4.546 personas, incluyendo 298 niños (de 4 a 6 años de edad), 1.313 adolescentes (de 11 a 17 años de edad) y 2.935 adultos (de 18 a 64 años de edad). Las reacciones más habituales tras la vacunación incluyeron reacciones locales en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento e hinchazón) que se produjeron en un 21% - 78% de los vacunados, dolor de cabeza y cansancio que se produjo en el 16% - 44% de los vacunados. Normalmente, la intensidad de estos signos y síntomas fue leve y se produjeron en las 48 horas siguientes a la vacunación. Todos ellos se resolvieron sin secuelas.

Durante un ensayo clínico se llevó a cabo el análisis de seguridad en 1.042 adolescentes sanos varones y mujeres de 10 a 17 años. Recibieron la vacuna tetravalente frente al virus del Papiloma Humano tipo 6/11/16/18 (Gardasil) simultáneamente con una dosis de Triaxis y una dosis de la vacuna conjugada meningocócica tetravalente de los serogrupos A, C, Y y W135. Los perfiles de seguridad fueron similares en ambos grupos concomitantes y no concomitantes. Se observaron, en el grupo de administración concomitante, mayores frecuencias de hinchazón en el lugar de inyección de Gardasil, hematomas y dolor en el lugar de inyección de Triaxis. Las diferencias observadas entre grupos concomitantes y no

concomitantes eran menores del 7% y en la mayoría de los sujetos los efectos adversos se informaron como de intensidad leve a moderada.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se han dividido por grupos de frecuencia utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

No conocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles

La tabla 1 presenta las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y también incluye reacciones adversas adicionales que han sido notificadas espontáneamente durante el uso post-comercialización de Triaxis en todo el mundo. Debido a que los efectos adversos post-comercialización son informados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, la categoría de frecuencia “No conocida” se asigna a estos efectos adversos.

Tabla 1: Reacciones adversas procedentes de ensayos y la experiencia post-comercialización en todo el mundo

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Niños (de 4 a 6 años)	Adolescentes (de 11 a 17 años)	Adultos (de 18 a 64 años)
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacción de hipersensibilidad (Anafiláctica) (Angioedema, Edema, Erupción, Hipotensión)*		
Trastornos de metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia (disminución del apetito)		
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza		
	No conocida	Parestesia*, Hipoestesia*, Síndrome de Guillain-Barré*, Neuritis braquial*, Parálisis facial*, Convulsiones*, Síncope*, Mielitis*		
Trastornos cardíacos	No conocida	Miocarditis*		
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	Diarrea, Náuseas	Diarrea
	Frecuentes	Náuseas, Vómitos	Vómitos	Náuseas, Vómitos
Trastornos de la piel y el sistema subcutáneo	Frecuentes	Erupción		
	No conocida	Prurito*, Urticaria*		
Trastornos musculoesqueléticos y	Muy frecuentes		Dolor generalizado o Debilidad	Dolor generalizado o Debilidad muscular

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Niños (de 4 a 6 años)	Adolescentes (de 11 a 17 años)	Adultos (de 18 a 64 años)
del tejido conjuntivo			muscular, Artralgia o Hinchazón de las articulaciones	
	Frecuentes	Dolor generalizado o Debilidad muscular, Artralgia o Hinchazón de las articulaciones		Artralgia o Hinchazón de las articulaciones
	No conocida	Miositis*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga/Astenia	Fatiga/Astenia, Malestar, Escalofríos	Fatiga/Astenia, Malestar
		Dolor en el lugar de inyección, Eritema en el lugar de inyección, Hinchazón en el lugar de inyección		
	Frecuentes	Fiebre, Escalofríos, Adenopatía axilar	Fiebre, Adenopatía axilar	Fiebre, Escalofríos, Adenopatía axilar
	No conocida	Hematoma en el lugar de inyección*, Absceso estéril en el lugar de inyección*, Nódulo en el lugar de inyección		

* Efectos adversos post-comercialización

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Reacciones extensas en el lugar de inyección (>50 mm), incluida hinchazón extensa de las extremidades desde el lugar de inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones (tras la administración de Triaxis en adolescentes y adultos). Estas reacciones suelen iniciarse en las 24 - 72 horas tras la vacunación, pueden asociarse con eritema, calor, dolor a la presión o dolor en el lugar de inyección y se resuelven de forma espontánea en 3 - 5 días.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de Triaxis tal como se presenta en la Tabla 1 incluye los datos de un ensayo clínico en 298 niños entre 4 a 6 años de edad que habían recibido previamente un total de 4 dosis, incluida la inmunización primaria con DTaP-IPV combinada con Hib, aproximadamente a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad. En este estudio clínico, las reacciones adversas más comunes informadas dentro de los 14 días siguientes a la vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (en el 39.6% de los sujetos) y cansancio (en el 31.5% de los sujetos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No aplica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Pertussis, antígeno purificado, combinación con toxoides.
Código ATC: J07AJ52

Ensayos clínicos

En la siguiente tabla se muestran las respuestas inmunes observadas en 265 niños, 527 adolescentes y 743 adultos un mes después de la vacunación con Triaxis.

Tabla 2: Respuesta inmune de niños, adolescentes y adultos un mes después de la vacunación con Triaxis

Anticuerpo	Criterio	Niños (4-6 años) (N=265) ¹ %	Adolescentes (11-17 años) ² (N=527) %	Adultos (18-64 años) ³ (N=743) %
Difteria (SN, UI/ml)	≥0,1	100	99,8	94,1
Tétanos (ELISA, UI/ml o UE/ml) ⁴	≥0,1	100	100	100
Pertussis (ELISA, UE/ml)				
PT	Respuesta de refuerzo (booster) ^{*3}	91,9	92,0	84,4
FHA		88,1	85,6	82,7
PRN		94,6	94,5	93,8
FIM		94,3	94,9	85,9

DTPa: toxoide diftérico [dosis pediátrica], tétanos y tos ferina acelular; ELISA: inmunoensayo enzimático; UE: unidades ELISA; UI: unidades internacionales; N: número de participantes con datos disponibles; SN: seroneutralización.

¹ El estudio Td508 se realizó en Canadá con niños de 4 a 6 años de edad.

² El estudio Td506 se realizó en Estados Unidos con adolescentes de 11 a 17 años y adultos de 18 a 64 años.

³ En el caso de los niños del estudio Td508 que fueron previamente vacunados con DTaP a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad, una respuesta de refuerzo se define como un incremento de 4 veces en la concentración de anticuerpos frente a la tos ferina. Para los adolescentes y adultos del estudio Td506, la respuesta de refuerzo se define como un incremento de 2 veces en la concentración de anticuerpos frente a la tos ferina en los participantes con una alta concentración previa a la vacunación y un aumento de 4 veces en los participantes con una baja concentración previa a la vacunación.

La seguridad e inmunogenicidad de Triaxis en adultos y adolescentes se mostró comparable a la observada con una dosis única de vacuna de adulto adsorbida de difteria-tétanos (Td) con la misma cantidad de toxoides de tétanos y difteria.

No se ha establecido la correlación entre los niveles de anticuerpos en suero y la protección frente a pertussis. En comparación con los datos de los ensayos de eficacia frente a pertussis *Suecia I*, realizados entre 1992 y 1996, en los que la inmunización primaria con una formulación DTaP para niños de pertussis acelular de Sanofi Pasteur confirmó una eficacia protectora del 85% frente a la enfermedad por pertussis, se considera que Triaxis habría provocado respuestas inmunitarias protectoras.

Los niveles de anticuerpos frente a pertussis para todos los antígenos tras una dosis de recuerdo de Triaxis

en adolescentes y adultos superaron los observados en un estudio de contactos familiares, anidado al ensayo de eficacia.

Tabla 3: Ratio GMC de anticuerpos de pertussis observada un mes después de una dosis de Triaxis en adolescentes y adultos en comparación con la observada en niños un mes después de la vacunación a 2, 4 y 6 meses de edad en el ensayo de eficacia con DTaP Suecia I (Población ITT¹)

	Adolescentes (11-17 años) ²	Adultos (18-64 años) ²
	Triaxis*/DTaP ^{†3}	Triaxis/DTaP ^{†3}
	Ratio GMC (IC 95%) ⁴	Ratio GMC (IC 95%) ⁴
Participantes	N=524-526	N=741
Anti-PT	3,6 (2,8, 4,5)	2,1 (1,6, 2,7)
Anti-FHA	5,4 (4,5, 6,5)	4,8 (3,9, 5,9)
Anti-PRN	3,2 (2,5, 4,1)	3,2 (2,3, 4,4)
Anti-FIM	5,3 (3,9, 7,1)	2,5 (1,8, 3,5)

DTaP: toxoide diftérico [dosis pediátrica], tétanos y tos ferina acelular; GMC: Media geométrica de concentraciones de anticuerpos; N: número de participantes con datos disponibles; ITT: inmunogenicidad por protocolo.

¹ Participantes elegidos para los cuales los datos de inmunogenicidad estuvieron disponibles.

² El estudio Td506 se realizó en Estados Unidos con adolescentes de 11 a 17 años y adultos de 18 a 64 años. La GMC de anticuerpos, medidos en unidades ELISA, se calcularon por separado para niños, adolescentes y adultos.

³ N = 80, número de niños que recibieron DTaP a los 2, 4 y 6 meses de edad con datos disponibles después de la dosis número 3 (sueros del ensayo Sweden I de eficacia analizados simultáneamente con muestras del estudio Td506).

⁴ Las GMC tras la administración de Triaxis no fueron inferiores a las GMC tras la administración de DTaP (límite inferior del IC del 95% sobre la tasa de GMC para Triaxis dividido por DTaP >0,67).

Persistencia de anticuerpos

Se llevaron a cabo estudios serológicos de seguimiento a los 3, 5 y 10 años, en individuos previamente inmunizados con una sola dosis de recuerdo de Triaxis. Se resume en la Tabla 4 la persistencia de seroprotección a la difteria y al tétanos, y la seropositividad a la pertussis.

Tabla 4: Persistencia de las tasas de seroprotección/seropositividad (%) en niños, adolescentes y adultos a los 3, 5 y 10 años después de una dosis de Triaxis (Población ITT¹)

	Niños (4-6 años) ²	Adolescentes (11-17 años) ³			Adultos (18-64 años) ³		
Tiempo transcurrido desde la dosis de Triaxis	5 años	3 años	5 años	10 años	3 años	5 años	10 años
Participantes	N=128-150	N=300	N=204-206	N=28-39	N=292	N=237-238	N=120-136

		Niños (4-6 años) ²	Adolescentes (11-17 años) ³			Adultos (18-64 años) ³		
Tiempo transcurrido desde la dosis de Triaxis		5 años	3 años	5 años	10 años	3 años	5 años	10 años
Anticuerpos		% Seroprotección/Seropositividad						
Difteria (SN, UI/ml)	≥ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6
	≥ 0,01	100	100	100	100	95,2	93,7	99,3
Tétanos (ELISA, UI/ml)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100
Pertussis (ELISA, UE/ml)								
PT	Sero-positividad ⁴	63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8
FHA		97,3	100	99,5	100	99,3	100	100
PRN		95,3	99,7	98,5	100	98,6	97,1	99,3
FIM		98,7	98,3	99,5	100	93,5	99,6	98,5

ELISA: Enzimo inmunoanálisis de adsorción; UE: unidades ELISA; UI: unidades internacionales; N: número de participantes con datos disponibles; IPP: inmunogenicidad por protocolo; SN: seroneutralización;

¹ Participantes elegidos para los cuales los datos de inmunogenicidad estuvieron disponibles para al menos un anticuerpo en un determinado plazo de tiempo.

² El estudio Td508 se realizó en Canadá con niños de 4 a 6 años de edad.

³ El estudio Td506 se realizó en Estados Unidos con adolescentes de 11 a 17 años y adultos de 18 a 64 años.

⁴ Porcentaje de participantes con anticuerpos ≥ 5 UE/ml para PT, ≥ 3 UE/ml para FHA y PRN, y ≥ 17 UE/ml para FIM para el seguimiento de 3 años; ≥ 4 UE/ml para PT, PRN y FIM, y ≥ 3 UE/ml para FHA para el seguimiento de 5 y 10 años.

Inmunogenicidad en personas no vacunadas previamente o con un estado de vacunación desconocido

Después de la administración de una dosis de REPEVAX (Tdap-IPV, conteniendo la misma cantidad de tétanos, difteria y antígenos de pertussis que COVAXIS) a 330 adultos ≥ 40 años de edad que no hubieran recibido vacunas frente a difteria ni tétanos en los últimos 20 años:

- ≥ 95,8% de los adultos fueron seropositivos (≥ 5 UE/ml) para anticuerpos a todas las vacunas que contenían antígenos de pertussis.
- 82,4% y 92,7% fueron seroprotectidos frente a difteria en un límite ≥ 0,1 UI/ml y ≥ 0,01 UI/ml respectivamente,
- 98,5 y 99,7% fueron seroprotectidos frente a tétanos en un límite de ≥ 0,1 UI/ml y ≥ 0,01 UI/ml respectivamente
- y ≥ 98,8% fueron seroprotectidos frente a polio (tipos 1, 2 y 3) en un límite ≥ dilución 1:8.

Tras la administración de dos dosis adicionales de la vacuna frente a la difteria, el tétanos y la polio a 316 sujetos, uno y seis meses después de la primera dosis, las tasas de seroprotección frente a la difteria fueron del 94,6% y del 100% (≥ 0,1 UI/ml y ≥ 0,01 UI/ml respectivamente), frente al tétanos del 100% (≥ 0,1 UI/ml) y frente a la polio (tipos 1, 2 y 3) del 100% (≥ dilución 1:8).

Inmunogenicidad después de la vacunación de recuerdo

Se ha evaluado la inmunogenicidad de Triaxis después de la vacunación de recuerdo 10 años después de una dosis previa de Triaxis o Triaxis Polio.

Un mes después de la vacunación ≥ 98,5% de los participantes en el estudio, alcanzaron niveles de anticuerpos seroprotectores (≥ 0,1 UI/ml) para difteria y tétanos, y ≥ 84% desarrollaron respuestas a la dosis de refuerzo a los antígenos de pertussis. (Se determinó una respuesta a la dosis de refuerzo de pertussis como una concentración de anticuerpos después de la vacunación ≥ 4 veces al LLOQ si el nivel pre-vacunación fue < LLOQ, ≥ 4 veces al LLOQ, o ≥ 2 veces el nivel antes de la vacunación si este era ≥ 4 veces el LLOQ).

Basándonos en los datos de seguimiento serológico y vacunación de recuerdo, Triaxis se puede utilizar en lugar de una vacuna dT para inmunización de refuerzo de pertussis junto a difteria y tétanos.

Inmunogenicidad en embarazadas

Las respuestas de los anticuerpos de la tos ferina en las mujeres embarazadas son generalmente similares a las de las mujeres no embarazadas. La vacunación durante el segundo o tercer trimestre del embarazo es óptima para la transferencia de anticuerpos al feto en desarrollo.

Inmunogenicidad contra la tos ferina en niños (<3 meses de edad) nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo

Los datos de 2 ensayos controlados aleatorios publicados demuestran mayores concentraciones de anticuerpos frente a la tos ferina al nacimiento y a los 2 meses de edad, (es decir, antes del inicio de sus vacunaciones primarias) en los niños de las mujeres vacunadas con Triaxis durante el embarazo en comparación con los niños de las mujeres no vacunadas frente a la tos ferina durante el embarazo.

En el primer estudio, 33 mujeres embarazadas recibieron Triaxis y 15 recibieron un placebo salino entre las 30 y 32 semanas de gestación. Las concentraciones medias geométricas (GMC) en UE/ml de los anticuerpos anti-tosferina frente a los antígenos PT, FHA, PRN y FIM en los niños de las mujeres vacunadas fueron, respectivamente, de 68,8, 234,2, 226,8 y 1867,0 al nacimiento, y de 20,6, 99,1, 75,7 y 510,4 a los 2 meses de edad. En los niños del grupo control, las GMC correspondientes fueron 14,0, 25,1, 14,4 y 48,5 al nacimiento, y 5,3, 6,6, 5,2 y 12,0 a los 2 meses. Las tasas de GMC (Triaxis/grupo control) fueron de 4,9, 9,3, 15,8 y 38,5 al nacimiento, y de 3,9, 15,0, 14,6 y 42,5 a los 2 meses.

En el segundo estudio, 134 mujeres embarazadas recibieron Triaxis y 138 recibieron una vacuna de control frente al tétanos y la difteria a una edad gestacional media de 34,5 semanas. Las GMC (EU/ml) para los anticuerpos antitosferina frente a los antígenos PT, FHA, PRN y FIM en los bebés de las mujeres vacunadas fueron, respectivamente, de 54,2, 184,2, 294,1 y 939,6 al nacimiento, y de 14,1, 51,0, 76,8 y 220,0 a los 2 meses de edad. En los lactantes del grupo control, las GMC correspondientes fueron de 9,5, 21,4, 11,2 y 31,5 al nacimiento, y de 3,6, 6,1, 4,4 y 9,0 a los 2 meses. Las tasas de GMC (Triaxis/grupo control) fueron de 5,7, 8,6, 26,3 y 29,8 al nacimiento, y de 3,9, 8,4, 17,5 y 24,4 a los 2 meses.

Estas concentraciones de anticuerpos más elevadas deberían proporcionar inmunidad pasiva frente a la tos ferina en el niño durante los primeros 2 o 3 meses de vida, como han demostrado los estudios de eficacia observacional.

Inmunogenicidad en lactantes y niños pequeños nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo

En el caso de los niños nacidos de mujeres vacunadas con Triaxis o Triaxis Polio durante el embarazo, se evaluó la inmunogenicidad de la vacunación infantil sistemática en varios estudios publicados. Se evaluaron los datos sobre la respuesta del niño a los antígenos de la tos ferina y de otros tipos de tos ferina durante el primer año de vida.

Los anticuerpos maternos derivados de la vacunación con Triaxis o Triaxis Polio durante el embarazo pueden estar asociados con la atenuación de la respuesta inmunitaria del niño a la inmunización activa frente a la tos ferina. Basándose en los estudios epidemiológicos actuales, esta atenuación puede no tener relevancia clínica.

Los datos de varios estudios no mostraron ninguna atenuación clínicamente relevante de la vacunación durante el embarazo con Triaxis o Triaxis Polio y las respuestas de los lactantes o niños pequeños a los antígenos de difteria, tétanos, Haemophilus influenzae tipo b, poliovirus inactivado o neumococo.

Eficacia frente a la tos ferina en bebés nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo

La eficacia de la vacuna en los primeros 2-3 meses de vida de los bebés nacidos de mujeres vacunadas frente a la tos ferina durante el tercer trimestre del embarazo se ha evaluado en 3 estudios observacionales. La eficacia general es > 90%.

Tabla 5: Efectividad de la vacuna (EV) frente a la enfermedad por pertussis (tos ferina) en lactantes más pequeños de madres vacunadas durante el embarazo con Triaxis o Repevax en 3 estudios retrospectivos.

Ubicación del estudio	Vacuna	EV (IC 95%)	Método de estimación de EV	Periodo de seguimiento del lactante
UK	Repevax	93% (81, 97)	Casos-control incomparable	3 meses
US	Triaxis*	91,4% (19,5, 99,1)	Modelo de regresión de la cohorte	2 meses
UK	Repevax	93% (89, 95)	Selección (cobertura-caso)	3 meses

*Aproximadamente el 99% de las mujeres fueron vacunadas con Triaxis

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se requiere la evaluación de propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelaron especial riesgo para humanos basados en los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo post-natal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fenoxietanol
 Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar. Desechar la vacuna si se ha congelado.
 Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Los datos de estabilidad indican que los componentes de la vacuna son estables a temperaturas de hasta 25°C durante 72 horas. Una vez finalizado este período, Triaxis debe ser utilizado o desechado. Estos datos están destinados a orientar a los profesionales sanitarios en caso de un desvío temporal de la temperatura.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Triaxis en jeringa precargada (1,5 ml) con tapón blando
 0,5 ml suspensión inyectable en jeringa precargada (vidrio tipo I) con un tapón del émbolo (elastómero de bromobutilo) y un adaptador Luer lock, con un tapón blando en el extremo (componente de goma).

Pack de 1 o 10 jeringas precargadas sin aguja.

Pack de 1 o 10 jeringas precargadas con 1 o 2 agujas separadas (acero inoxidable).

Contiene un derivado de látex de caucho natural (goma de látex) en el tapón blando en el extremo de la jeringa precargada.

Triaxis en jeringa precargada (1 ml) con tapón rígido

0,5 ml suspensión inyectable en jeringa precargada (vidrio tipo I) con un tapón del émbolo (elastómero de clorobutilo) y un adaptador Luer lock, con un tapón rígido en el extremo (bromobutilo isopreno sintético + polipropileno).

Pack de 1 o 10 jeringas precargadas sin aguja.

Pack de 1 jeringa precargada con 1 o 2 agujas separadas (acero inoxidable).

Pack de 10 jeringas precargadas con 1 aguja separada (acero inoxidable).

Pack de 1 o 10 jeringas precargadas con protector de seguridad (policarbonato).

Es posible que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

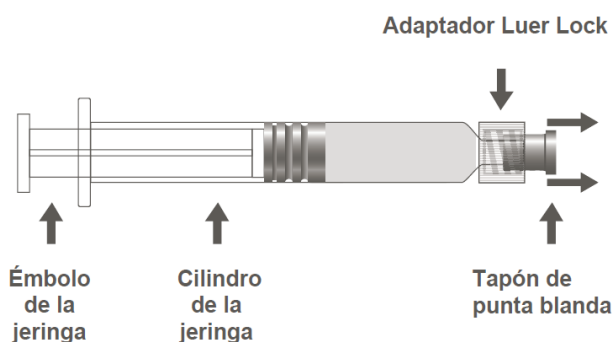
El aspecto normal de la vacuna es una suspensión blanca, turbia y uniforme, que puede sedimentarse y formar agregados grumosos o escamosos durante la conservación. Agite bien la jeringa precargada para distribuir la suspensión de manera uniforme antes de administrar la vacuna. Si hay agregados, el producto puede agitarse de nuevo hasta obtener una suspensión uniforme.

Preparación de la administración

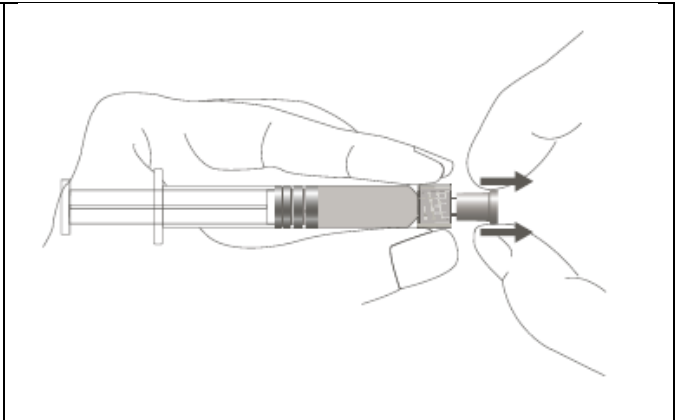
La jeringa precargada puede suministrarse con un cierre Luer Lock con tapón de punta blanda (Imagen A) o con tapón de punta rígida (Imagen B). La jeringa con la suspensión inyectable debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. En caso de partículas extrañas, fugas, activación prematura del émbolo o sellado defectuoso de la punta, deseche la jeringa precargada. La jeringa es de un solo uso y no debe reutilizarse.

Instrucciones de uso de la jeringa precargada Luer Lock:

Imagen A: Jeringa Luer Lock con tapón de punta blanda



Paso 1: Sujetando el tapón de la jeringa con una mano (evite sujetar el émbolo o el cilindro de la jeringa), retire el tapón de la punta.



Paso 2: Para acoplar la aguja a la jeringa, gírela suavemente en el sentido de las agujas del reloj hasta que note una ligera resistencia.

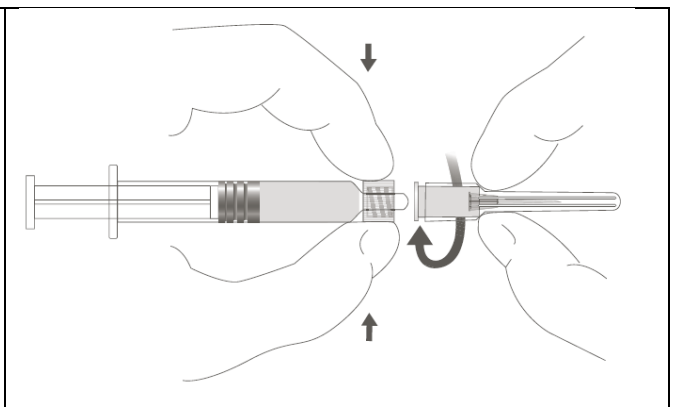
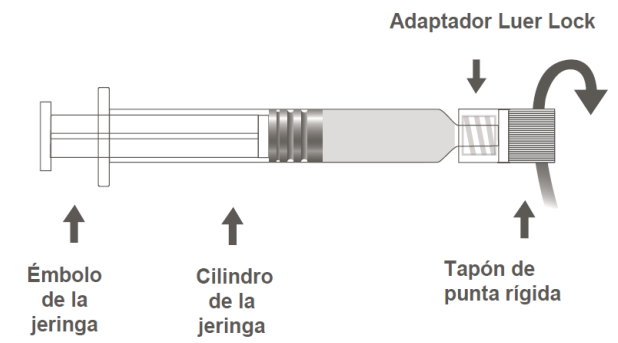
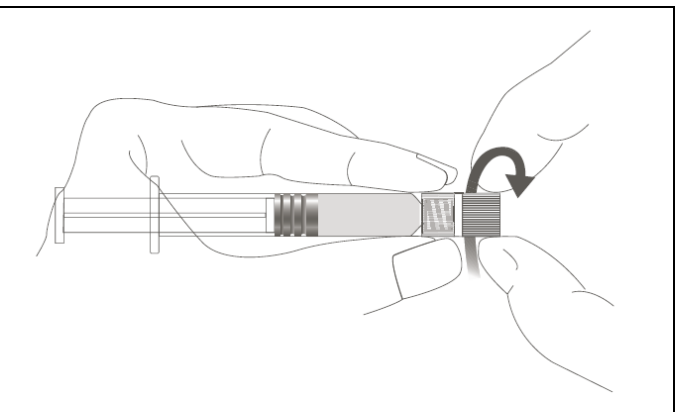
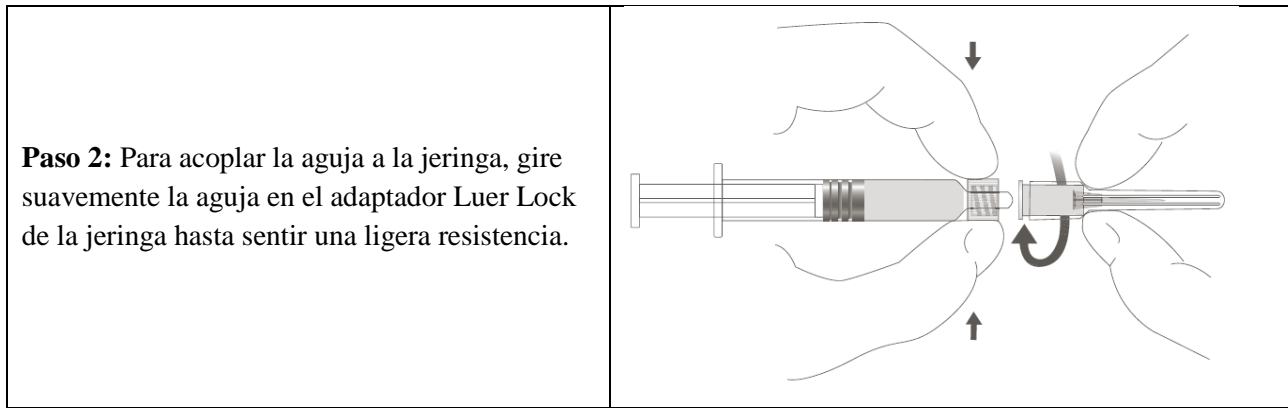


Imagen B: Jeringa Luer Lock con tapón de punta rígida



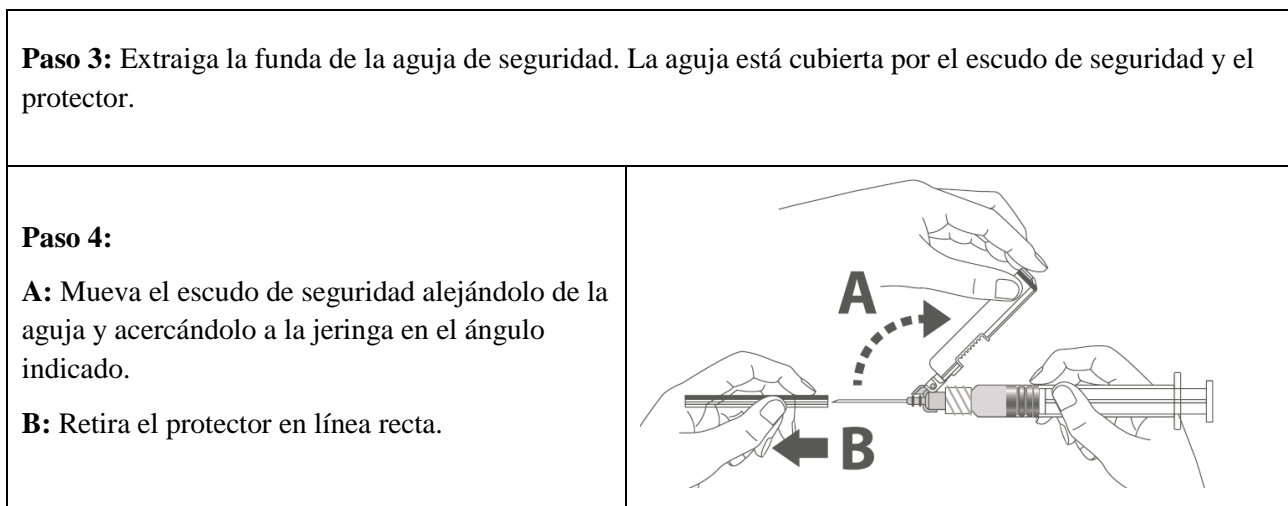
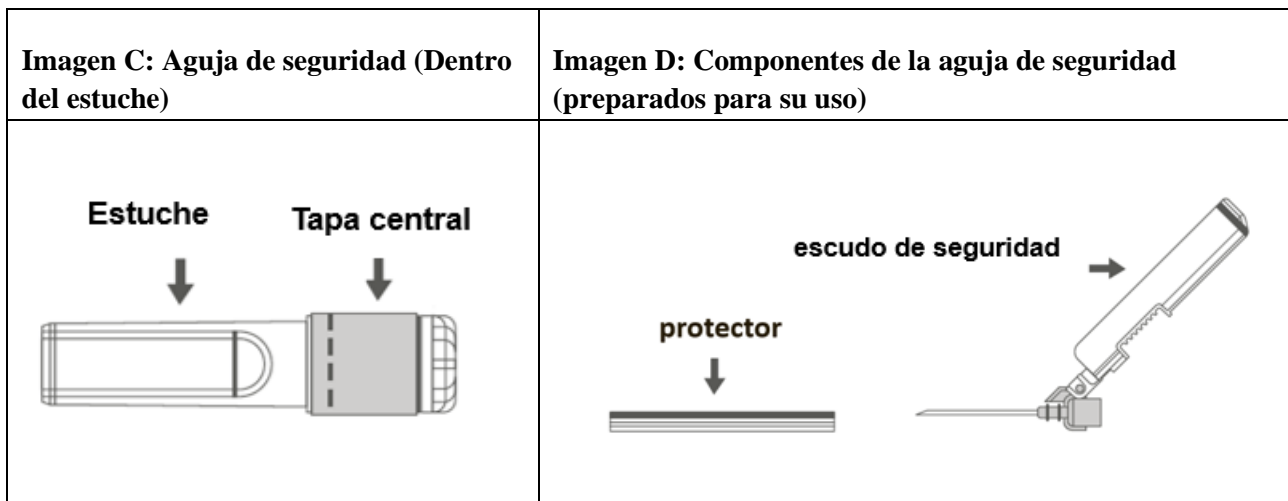
Paso 1: Sujetando el adaptador Luer Lock con una mano (evite sujetar el émbolo o el cilindro de la jeringa), desenrosque el tapón de la punta girándolo.





Instrucciones de uso de la aguja de seguridad con la jeringa precargada Luer Lock:

Siga los pasos 1 y 2 anteriores para preparar la jeringa Luer Lock y la aguja para su colocación.



<p>Paso 5: Una vez finalizada la inyección, bloquee (active) el escudo de seguridad utilizando una de las tres técnicas de activación con una sola mano que se ilustran: activación superficial, con el pulgar o con el dedo.</p> <p>Nota: La activación se verifica mediante un «clic» audible y/o táctil.</p>	
<p>Paso 6: Inspeccione visualmente la activación del escudo de seguridad. El escudo de seguridad debe estar completamente bloqueado (activado) como se muestra en la Figura C.</p> <p>La figura D muestra que el escudo de seguridad NO está completamente bloqueado (no activado).</p>	
<p>Precaución: No intente desbloquear (desactivar) el dispositivo de seguridad forzando la aguja fuera del escudo de seguridad.</p>	

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

No se debe volver a colocar el tapón a las agujas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81.067

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 8/Noviembre/2016

Fecha de la última renovación: 23/Diciembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023